

## 研究目的

エイズに伴う日和見感染症のうち、*Pneumocystis carinii*(Pc)を含む原虫による感染症は地域によって差異はあるものの、その頻度の高さ、あるいは診断・治療の困難さからみて無視されるべき存在ではない。しかしながらわが国の医学、臨床検査学の教育でも細菌、ウイルス感染症は次第に重視されるようになりつつあるものの、原虫感染症には依然として注意が払われておらず、十二分な教育は行なわれてきていない。従って、エイズやその他の原因による種々の免疫不全を伴った疾患における日和見原虫感染症の検査・診断でも問題なしとは云えない。

平成9～11年には「HIV感染症に関する臨床研究」に関する研究班活動の一環として、我々は以上の状況に鑑み、全国のエイズ診療の拠点病院の、特に中央臨床検査部の医師、臨床検査技師を対象として日和見原虫感染症に関する講習会を開催してきた。そして平成12年度より「日和見感染症の治療に関する研究」に関する研究班が発足したため、上記講習会を平成12年度より継続して開催する事となった。講習会の主題はこれまでと同様日和見原虫感染症に関する生物学、臨床的側面、診断、治療についての講義と実習を実施した。これによりエイズの日和見感染症として重視すべきPcを含む原虫の感染症への対応能力を向上させようと試みた。

## 対象及び実施経過

### 1. 講習会の講義、実習内容

これまでと同様、事前に講義、実習資料を送付し、参加者が事前に予習できるように計らった。送付した資料は以前と大きな変更はなく、本報告に添付していない。講義は以前と大きな変更点はなく、本報告に添付していない。講義は前年度と同様赤痢アメーバ、トキソプラズマ、クリプトスポリジウム、Pcを対象として、初日の午後各60分間行った。講義の内容はこれまでの講習会の大綱に従って、検査の手法、結果の評価などのみならず、各病原体の生活環や生物学的特徴、感染経路、病原機構、病態を含み、さらに疫学的な側面まで含めて行なった。

講義の担当者は以下のとおりである。

日和見原虫感染症総論 竹内 勤(慶大医学部)  
赤痢アメーバ 竹内 勤(慶大医学部)  
ニューモシステイス 塩田恒三  
(京都府立医大)  
クリプトスポリジウム 井関基弘  
(金沢大医学部)

トキソプラズマ 浅井隆志(慶大医学部)

実習は各個人に顕微鏡がわたるように配慮し、二日目の午前より終日行なった。実習の責任者は田辺将信(慶大医学部)であり、全体の進行状況を管理した。実習においては従来のアンケートの結果に従い、できるだけ多数を監督者として配置し、顕微鏡観察の結果を監督者に確認したうえで次に進めるように配慮した。種々の制約のため一部はやはりデモンストレーションとせざるを得なかったが、クリプトスポリジウム診断のための簡易シヨ糖浮遊法や抗酸染色は担当の井関博士の好意で全員が行なえるようにした。また塩田博士の好意でニューモシステイスの蛍光染色による検出も蛍光顕微鏡を慶大熱帯医学・寄生虫学教室より実習場に運び、観察できるようにした。また昨年同様、実習では試薬の作成方法や、モノクローナル抗体を利用した抗原検出のコマーシャルキットの展示まで行い、参加者の便宜を計った。

### 2. 講習会の経過

今年度も全国のエイズ診療の拠点病院359施設の中央臨床検査部の責任者あて参加者推薦依頼をだし、基本的には1施設より1名とした。しかし実際には、かなりの施設より複数参加希望者があり、基本的には全員受け入れた。当方の実習施設が100名の収容能力があるため、これを越えない限りはエイズ診療の拠点病院以外の施設からも研修依頼であっても希望者は受け入れている。また今回も推薦依頼に対して全く返答のない施設も例年通り数十カ所あり、今後の講習会開催に際して留意すべきことと思われた。

参加者は昨年よりやや少なく82名であったが、遠距離からの参加者も増え、その地域も北海道から沖縄にわたった。実習後のアンケートによれば、やはり実際に病院の検査室では生きた原虫を見る機会が殆どないため、クリプトスポリジウム

や運動中のアメーバの栄養型虫体など、多くを初めて見たという反応が多く、今後の医師、臨床検査技師の教育に際してもっと原虫・寄生虫感染症を取り上げる必要があるものと思われた。また感染症新法が施行され、情報の体系化が行なわれつつある折から、このような講習会が今後とも必要であるという意見が目立った。特に今年度も昨年度同様、種々の理由で1回のみしか開催できなかったが、以前どおり2回の開催を望む声は非常に高く、平成14年度よりは平成11年までと同様のスケジュールで実施しようと考えている。

以下に本年度の参加者の反応をアンケートより抜粋して記載する。

- 1) まず意義については昨年のアンケートと同様、肯定するものが実際上全てで、初めて見たという反応から、繰り返し複数回参加したが、やはり心許なくできればマニュアルや標本を作成してもらいたいと云う意見が多くあった。この点に関してはクリプトスポリジウムの oocyst や Pc の染色標本を全員に行き渡るように、また希望者には赤痢アメーバの抗原を分与し、また赤痢アメーバのシストも実習終了後できる限り持ちかえらせたので、一部ではあるが改善されたものと考えられる。
- 2) 講義と実習内容のマニュアル化の希望も昨年同様多くくださったが、やはり画像を含むため今後の検討課題として取り上げるべきと思われた。
- 3) 講習会の開催地区についても西日本を希望する向きはやはりかなり多かった。当面この講習会をそのまま西日本で開催することは不可能と思われ、もしこのような講習会をルーチン化するのであれば、全く他のアプローチを必要としよう。
- 4) 開催時期の事も指摘され、冬期ではなくもっと暖かい時期の開催を希望する意見が多かった。また年2回の開催希望も多く、明年度よりは年末までに少なくとも1回、合計2回開催する方向で考えたい。
- 5) 前回のアンケートと同様講義に対しては時間が足りない、実習も少人数でもっとゆっくりやりたいと云う希望も多かった。講義は各60分間しか割り当てていないが、どの講義も少

なからず時間をオーバーしている。土曜日の午前中に開始すると宿泊日が増える可能性があるため土曜日の午後に開始していたものであるが、そろそろスタイルを変えるべき時かもしれないと思われる。

もっとも多いアンケートに対する回答はやはり継続実施であるが、同一の施設からこれまで何人も参加していたり、同一人が繰り返し参加していたことが明らかになった。いずれもこのような講習会の有効性を認めており、今後とも継続して実施することが重要と思われた。

## まとめ

平成9～11年の「HIV感染症に関する臨床研究」についての研究班の活動の一環として実施した「エイズに伴う日和見原虫感染症に関する講習会」を今年度も実施した。今年度は1回のみで開催であったが参加者の反応を見るに、それなりの成果は上がったものと思っている。しかし参加者のアンケートではこれまでのように2回の開催を希望する向きが多かったため、平成14年度からは年2回の規模で開催する予定である。

(注)今年度の講義、実習資料は平成12年度まで実施した「HIV感染症に関する臨床研究」の一環として行なった「日和見原虫感染症に関する講習会」とほぼ同一なので添付していない。



厚生労働省 厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業

# 「日和見感染症の治療に関する研究」

平成 13 年度研究報告書



発行 平成 14 年 3 月

発行者 「日和見感染症の治療に関する研究」

主任研究者 木 村 哲

〒 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学医学部 附属病院 感染制御部・感染症内科

TEL03-5800-8800

印刷 株式会社 シャローム印刷 〒 113-0033 文京区本郷 3-35-4

厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業

# 日和見感染症の治療に関する研究 研究成果の刊行に関する一覧表

平成13年度

(2/2)

主任研究者

木 村 哲

東京大学医学部 附属病院感染制御部、感染症内科 教授

厚生労働省

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### <木村 哲>

- 1) E. Noiri, A. Nakao, A. Oya, T. Fujita, and S. Kimura: Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 37 (1): 38-42, 2001
- 2) K. Moriya, T. Todoroki, T. Tsutsumi, H. Fujie, Y. Shintani, H. Miyoshi, K. Ishibashi, T. Takayama, M. Makuuchi, K. Watanabe, T. Miyamura, S. Kimura, and K. Koike: Increase of carbon 18 monounsaturated fatty acids in the liver of hepatitis C; Analysis in transgenic mice and humans. *Biophys. Biochem. Res. Commun.* 281: 1207-1212, 2001
- 3) H. Fujie, K. Moriya, Y. Shintani, H. Yotsuyanagi, S. Iino, S. Kimura, and K. Koike: Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology* 120: 1564-1565, 2001
- 4) H. Mitsui, N. Takuwa, T. Maruyama, H. Maekawa, M. Hirayama, T. Sawatari, N. Hashimoto, Y. Takuwa, and S. Kimura: The MEK1-ERK MAP kinase pathway and the PI 3-kinase-Akt pathway independently mediate anti-apoptotic signals in HEPG2 liver cancer cells. *Int. J. Cancer* 92: 55-62, 2001
- 5) K. Tsuchiya, S. Matsuoka, A. Hachiya, A. Yasuoka, N. Tachikawa, Y. Kikuchi, I. Genka, K. Teruya, S. Kimura and S. Oka: Accumulation of lopinavir resistance-associated mutations over 3 years follow-up of patients on highly active antiretroviral therapy: implication in salvage therapy. *AIDS* 15 (9): 1183-1184, 2001
- 6) H. Fujie, K. Moriya, Y. Shintani, T. Tsutsumi, T. Takayama, M. Makuuchi, S. Kimura and K. Koike: Frequent  $\beta$ -catenin aberration in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 20: 39-51, 2001
- 7) K. Moriya, K. Nakagawa, T. Santa, Y. Shintani, H. Fujie, H. Miyoshi, T. Tsutsumi, T. Miyazawa, K. Ishibashi, T. Horie, K. Imai, T. Todoroki, S. Kimura and K. Koike: Oxidative stress in the absence

- of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res.* 61: 4365-4370, 2001
- 8) T. Ryu, M. Ikeda, Y. Okazaki, H. Tokuda, N. Yoshino, M. Honda, S. Kimura and Y. Miura: Myelodysplasia associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Internal Med.* 40 (8): 795-801, 2001
  - 9) Y. Yamaguchi, S. Fukuhara, T. Nagase, T. Tomita, S. Hitomi, S. Kimura, H. Kurihara and Y. Ouchi: A novel mouse  $\beta$ -defensin, mBD-6, predominantly expressed in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 276 (34): 31510-31514, 2001
  - 10) M. Yoshida, S. Hitomi, T. Fukui, H. Endo, Y. Morisawa, Y. Kazuyama, K. Osumi, S. Oka and S. Kimura: Diagnosis and monitoring of human cytomegalovirus diseases in patients with human immunodeficiency virus infection by use of a real-time PCR assay. *Clinical Infectious Diseases* 33: 1756-1761, 2001
  - 11) M. Tanaka, C. Yasuoka, I. Genka, N. Tachikawa, Y. Kikuchi, K. Teruya, A. Yasuoka, Y. Hirabayashi, S. Kimura and S. Oka: Sustained cytomegalovirus-specific CD4<sup>+</sup> T cell response associated with prevention of recurrence of cytomegalovirus retinitis without secondary prophylaxis after highly active antiretroviral therapy in patients with AIDS. *AIDS Res. Human Retroviruses* 17 (18): 1749-1756, 2001
  - 12) M. Hirayama, T. Maruyama, H. Mitsui, H. Maekawa, H. Yamada, N. Hashimoto, K. Koike, S. Kimura, K. Yasuda, D. Iino and J. Green: IgG1 anti-P2 as a marker of response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Exp. Immunology* 126 (92): 92-100, 2001
  - 13) 橋本修二, 山口拓洋, 岡慎一, 吉崎和幸, 木村哲, 福武勝幸, 白阪琢磨: 血液製剤による HIV 感染者の CD4 値、HIV-RNA 量と抗 HIV 治療の現状. *日本エイズ学会誌* 3 (1): 16-22, 2001
  - 14) 山口拓洋, 橋本修二, 岡慎一, 吉崎和幸, 木村哲, 福武勝幸, 白阪琢磨: 血液製剤による HIV 感染者の CD4 値、HIV-RNA 量と抗 HIV 治療の推移、および、それらの関連. *日本エイズ学会誌* 3 (1): 23-30, 2001
  - 15) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, 田中良明, 西山守, 鈴木まゆみ, 益

田公彦, 馬場基男, 堀彰宏, 田村厚久, 赤川志のぶ, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅, 毛利昌史, 木村哲 結核患者における抗 HIV 抗体陽性率の検討. 結核 76 (11): 679-684

<小池 和彦>

- 1) K. Moriya, T. Todoroki, T. Tsutsumi, H. Fujie, Y. Shintani, H. Miyoshi, K. Ishibashi, T. Takayama, M. Makuuchi, K. Watanabe, T. Miyamura, S. Kimura and K. Koike: Increase of carbon 18 mono-unsaturated fatty acids in the liver of hepatitis C: Analysis in transgenic mice and humans. *Biophys Biochem Res Commun* 281: 1207-1212, 2001
- 2) H. Fujie, K. Moriya, Y. Shintani, H. Yotsuyanagi, S. Iino, S. Kimura and K. Koike: Hepatitis B virus Genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology* 120: 1564-1565, 2001
- 3) K. Koike: The role of hepatitis viruses in multistep hepatocarcinogenesis. *Dig Liver Diseases* 33: 2-6, 2001
- 4) K. Moriya, K. Nakagawa, T. Santa, Y. Shintani, H. Fujie, H. Miyoshi, T. Tsutsumi, T. Miyazawa, K. Ishibashi, T. Horie, K. Imai, T. Miyamura, S. Kimura and K. Koike: Oxidative stress in the absence of inflammation in the liver of a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 61: 4365-4370, 2001
- 5) H. Yotsuyanagi, K. Yasuda, Y. Shintani, K. Moriya, H. Fujie, T. Tsutsumi, N. Nojiri, T. Juji, H. Hoshino, K. Shimoda, K. Hino, S. Iino and K. Koike: Frequent presence of HBV in the sera of HBsAg-negative anti-HBc-positive blood donors. *Transfusion* 9: 1093-1099, 2001
- 6) M. Hirayama, T. Maruyama, H. Mitsui, H. Maekawa, H. Yamada, N. Hashimoto, K. Koike S. Kimura, K. Yasuda, S. Iino and J. Green: IgG1 anti-P2 as a marker of response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *Clin Exp Immunology* 126: 92-100, 2001
- 7) K. Koike, T. Tsutsumi, H. Fujie, Y. Shintani and K. Moriya:

Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis. *Oncology* 62: 29-37, 2002

<河野 茂>

- 1) Y. Kaneko, K. Yanagihara, M. Kuroki, H. Ohi, H. Takeya, Y. Miyazaki, Y. Higashiyama, Y. Hirakata, K. Tomono, J. Kadota and S. Kohno: Effect of parenterally administered ciprofloxacin in a murine model of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection mimicking ventilator-associated pneumonia. *Chemotherapy* 47(6): 421-9, 2001
- 2) K. Yanagihara, M. Seki and P-W. Cheng: Lipopolysaccharide induces mucus cell metaplasia in mouse lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 24(1): 66-73, 2001
- 3) K. Yanagihara, S. Kohno and T. Matsushima: Japanese guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 18 Suppl 1:45-8, 2001
- 4) K. Yanagihara, J. Kadota and S. Kohno: Diffuse panbronchiolitis-pathology and treatment mechanisms. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 18 Suppl 1:83-7, 2001
- 5) 田代隆良, 浦田秀子, 柳原克紀, 宮崎義継, 朝野和典, 河野茂: 看護学生における二段階ツベルクリン反応検査の検討. *結核* 76(8): 581-587, 2001
- 6) 平瀧洋一, 松田淳一, 餅田親子, 中野路子, 平山三国, 伊折文秋, 青木志保, 上平憲, 柳原克紀, 宮崎義継, 朝野和典, 河野茂: 病態別にみた尿路感染症における抗菌薬の適正使用 —臨床細菌学的立場から—. *日本化学療法学会雑誌* 49 (7) :427-433, 2001

<齋藤 厚>

- 1) K. Kawakami, Y. Kinjo, K. Uezu, S. Yara, K. Miyagi, Y. Koguchi, T. Nakayama, M. Taniguchi and A. Saito: MCP-1-dependent increase of V $\alpha$ 14 natural killer T cells in lungs and their roles in Th1 response and host defense in cryptococcal infection. *J. Immunol.*



167: 6525-6532, 2001

- 2) K. Kawakami, Y. Kinjo, S. Yara, K. Uezu, Y. Koguchi, M. Tohyama, M. Azuma, K. Takeda, S. Akira and A. Saito: Enhanced IFN- $\gamma$  production through activation of V $\alpha$ 14<sup>+</sup> NK T cells by  $\alpha$ -galactosylceramide in IL-18-deficient mice with systemic cryptococcosis. *Infect. Immun.* 69: 6643-6650, 2001
- 3) Y. Koguchi, K. Kawakami, S. Kon, T. Segawa, M. Maeda, T. Uede and A. Saito : *Penicillium marneffei* causes osteopontin-mediated production of interleukin-12 by peripheral blood mononuclear cells. *Infect. Immun.* 70: 1042-1048, 2002

<竹内 勤>

- 1) Y. Saito-Nakano, M. Nakazawa, Y. Shigeta, T. Takeuchi and T. Nozaki: Identification and characterization of genes encoding novel Rab proteins from *Entamoeba histolytica*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 116: 219-222, 2001
- 2) S. Hamano, M. Horio S. Miura, H. Higo, N. Iihoshi, K. Noda, I. Tada and T. Takeuchi: Detection of kinetoplast DNA of *Trypanosoma cruzi* from dried feces of triatomine bugs by PCR. *Parasitol Int.* 50: 135-138, 2001
- 3) A. Makioka M. Kumagai, H. Ohtomo, S. Kobayashi and T. Takeuchi: Inhibition of encystations of *Entamoeba invadens* by wortmannin. *Parasitol. Res.* 87: 371-375, 2001
- 4) A. Makioka M. Kumagai, H. Ohtomo, S. Kobayashi and T. Takeuchi: Effect of calcium antagonists, calcium channel blockers and calmodulin inhibitors on the growth and encystations of *Entamoeba histolytica* and *E. invadens*. *Parasitol. Res.* 87: 833-837, 2001
- 5) A. Makioka, M. Kumagai, H. Ohtomo S. Kobayashi and T Takeuchi: *Entamoeba invadens*: Enhancement of excystation and metacystic development by cytochalasin D. *Exp. Parasitol.* 98: 145-151 2001
- 6) A. Makioka, M. Kumagai, H. Ohtomo S. Kobayashi and T Takeuchi: Effect of jasplakinolide on the growth, encystation, and actin

cytoskeleton of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba invadens*. J. Parasitol. 87(2): 399-405, 2001

<中村 哲也>

- 1) T. Takahashi, N. Hosoya, T. Endo, T. Nakamura, H. Sakashita, K. Kimura, K. Ohnishi, Y. Nakamura and A. Iwamoto: Relationship between mutations in dihydropteroate synthase of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* isolates in Japan and resistance to sulfonamide therapy. J. Clin. Microbiol. 38: 3161-3164, 2000

<森 亨>

- 1) T. Yoshiyama, S. Supawitkul, N. Kunyanone, D. Rienthong, H. Yanai, C. Abe, N. Ishikawa, P. Akarasewi, V. Payanandana and T. Mori: Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an HIV endemic area in northern Thailand. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 5(1): 32-9, 2001
- 2) 藤田明: 肺結核の診断における気管支鏡検査の意義. 気管支学 23: 320-325, 2001
- 3) 中田光, 本田芳裕 M. Weiden: HIV と結核菌の相互作用の分子機構 (光山正雄 (編集): 結核. 大阪、医薬ジャーナル社 pp359-368, 2001
- 4) 永井英明: HIV 感染症と結核. カレントセラピー 19(2): 99-102, 2001
- 5) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, 田中良明, 西山守, 鈴木まゆみ, 益田公彦, 馬場基男, 堀彰宏, 田村厚久, 赤川志のぶ, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅, 毛利昌史, 木村哲: 結核患者における抗 HIV 抗体陽性率の検討. 結核 76(11): 679-684, 2001
- 6) 永井英明: 再興感染症・結核 エイズと結核. 臨床と微生物 28(4): 389-392, 2001

<余郷嘉明>

- 1) K. Ohta, K. Obara, M. Sakauchi, K. Obara, H. Takane and Y. Yogo: Lesion extension detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in progressive multifocal leukoencephalopathy. J. Neurol. 248: 809-811 2001

- 2) Y Yogo, T. Matsushima-Ohno, T. Hayashi, C. Sugimoto, M. Sakurai and I. Kanazawa: JC virus regulatory region rearrangements in the brain of a long surviving patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neurol. Neurosurgery & Psychiatry* 71(3): 397-400, 2001
- 3) Y. Yogo and C. Sugimoto: The archetype concept and regulatory region rearrangements. *Human Polyomaviruses: Molecular & Clinical Perspectives* 127-148, 2001
- 4) 余郷嘉明, 杉本知恵: JC ウイルスの遺伝的変化と潜伏感染 -進行性多巣性白質の脳症との関連-. *Annual Review 神経*: 135-144, 2001

<吉崎 和幸>

- 1) M. Mihara, M. Kotoh, N. Nishimoto, Y. Oda, E. Kumagai, N. Takagi, K. Tsunemi, Y. Ohsugi, T. Kishimoto, K. Yoshizaki and Y. Takeda: Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in monkeys. *Clin. Immunol.* 98: 319-326, 2001
- 2) 杉本正道, 西本憲弘, 吉崎和幸: IL-6 を標的とした分子治療. *Molecular Medicine.* 38: 410-417, 2001
- 3) 萩原圭祐, 西本憲弘, 吉崎和幸: IL-6 シグナルを阻害するヒト型化抗 IL-6 レセプター抗体 MRA. *Molecular Medicine.* 38: 692-697, 2001
- 4) 王鞍孝子, 西本憲弘, 松本智成, 山西弘一, 吉崎和幸: KSHV/HHV-8 由来 vIL-6 による HIV 複製の増強. *Minophagen Medical Review.* 46: 92, 2001
- 5) 吉崎和幸, 松本智成, 西本憲弘: モノクローナル抗体. *膠原病・リウマチ学* (宮坂信之編). 東京: 朝倉書店. 318-322, 2001